



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 136 685** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl. <sup>6</sup> **C 07 D 501/26, A 61 K 31/545**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

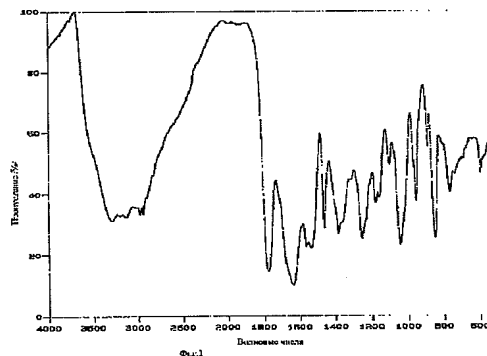
(21), (22) Application: 95121942/04, 07.03.1994  
(24) Effective date for property rights: 07.03.1994  
(30) Priority: 12.03.1993 US 08/033291  
(46) Date of publication: 10.09.1999  
(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2, Sojuzpatent,  
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
Farmatsija ehnd Apdzhon Kompani (US)  
(72) Inventor: Majkl Dzh.Dann (US),  
Majkl S.Bergren (US), Gregori E.Khardi  
(US), Kennet Pol' Shefard (US), Robert S.Chao  
(US), Dzheffri L.Khehvens (US)  
(73) Proprietor:  
Farmatsija ehnd Apdzhon Kompani (US)

(54) **CRYSTALLINE FREE CEFTHIOFURIC ACID, COMPOSITION ON SAID AND METHOD OF ITS SYNTHESIS**

(57) Abstract:

FIELD: antibiotics, pharmacy. SUBSTANCE:  
invention describes a crystalline form of  
free acid of cephalosporin antibiotic  
cefthiofur of the formula (I) exhibiting the  
more purity degree and thermodynamic  
stability as compared with that of amorphous  
form. Invention describes also a method of  
its synthesis and a pharmaceutical  
composition containing on said that is used  
for treatment of human and animals with  
bacterial infections. EFFECT: improved  
method of synthesis, enhanced effectiveness  
of composition. 22 cl, 9 dwg, 2 tbl, 9 ex



RU 2 136 685 C1

RU 2 136 685 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 136 685** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 501/26, A 61 K 31/545**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

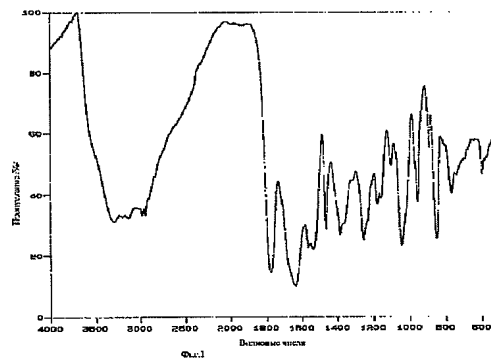
(21), (22) Заявка: 95121942/04, 07.03.1994  
(24) Дата начала действия патента: 07.03.1994  
(30) Приоритет: 12.03.1993 US 08/033291  
(46) Дата публикации: 10.09.1999  
(56) Ссылки: EP 0122585 A, 24.10.84. EP 0180372 A, 07.05.86. EP 0273156 A, 06.07.88. WO 87/06231 A, 22.10.87. WO 89/00852 A, 09.02.89. SU 1190987 A, 07.11.85. SU 1516013 A3, 15.10.89. US 4464367 A, 07.08.84.  
(98) Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент, Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
Фармация энд Апджон Компани (US)  
(72) Изобретатель: Майкл Дж.Данн (US), Майкл С.Бергрэн (US), Грегори Е.Харди (US), Кеннет Поль Шефард (US), Роберт С.Чао (US), Джеффери Л.Хэвенс (US)  
(73) Патентообладатель:  
Фармация энд Апджон Компани (US)

**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СВОБОДНАЯ ЦЕФТИОФУРОВАЯ КИСЛОТА, КОМПОЗИЦИЯ НА ЕЕ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

**(57) Реферат:**

Описывается кристаллическая форма свободной кислоты цефалоспоринового антибиотика цефтиофура формулы I, которая обладает большей химической чистотой и является термодинамически более стабильной, чем аморфная форма. Описывается также способ ее получения и фармацевтическая композиция, содержащая ее для лечения бактериальных инфекций у человека или животных. 4 с. и 18 з. п. ф-лы, 9 ил., 2 табл.



RU 2 136 685 C1

RU 2 136 685 C1

Изобретение касается новой кристаллической формы свободной цефтиофуровой кислоты, способа ее получения и фармацевтических композиций, содержащих эту кристаллическую форму, с постепенным высвобождением.

Предпосылки изобретения

Известно множество цефалоспориновых соединений, их производных и способов их получения. Например, известны следующие соединения: аморфный цефуроксимаксетил, его кристаллическая натриевая соль, его нафтиридиновое производное и его полуторный гидрат /Пат. США 4820833; 4298732; 4442101/; кристаллический цефемкарбоксилат натрия /Пат. США 4692519/; кристаллический цефемгептагидрат /Пат. США 4555404/; кристаллический ди- или тригидрат цефалоспоринона /Пат. США 4812561; 5017380; 4933443/; моногидрат цефадроксилата /Пат. США 4898938/; безводный кристаллический цефтазидим и его пентагидрат /Пат. США 4624948; 4616080; Евр. пат. 0278656/; пирролидоновый сольват амоксициллина натрия /Пат. США 4318852/; моногидрат цефазолина натрия /Пат. США 4104470/; кристаллический о-формилцефамандол /Пат. США 4006138/; соли производных 3-ацетоксиметил-7-(иминоацетамидо)-цефалоспориновой кислоты, которые могут быть как кристаллическими, так и аморфными /Пат. США 5103012/; кристаллический моногидрат 7-[D- $\alpha$ -амино- $\alpha$ -(p-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты /Пат. США 4504657/; кристаллическая гидрохлоридная соль син-7-[[2-амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты /Пат. США 4400503/; кристаллические соли-аддукты цефемовой кислоты /Канадская заявка на пат. 2018794/; кристаллический (пивалоилокси)метил 7  $\beta$  -[2-(2-амино-4-тиазолил)ацетамидо]-3-[[1-[2-(диметиламино)этил]-1H-тетразол-5-ил]тио]метил]-3-цефем-4-карбоксилат (Chemical Abstracts 97: 38761q (1982)); кристаллический цефалексин (Chemical Abstracts 84: 184895j (1976)); кристаллический моногидрат цефалексина /Пат. США 3531481/; кристаллический тетрагидрат 7-(D-2-нафтилглициламидо)-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты /Пат. США 4474780/; получение конкретных кристаллических цефалоспориновых соединений с помощью перемешивания и добавления метанола и бутилацетата (Chemical Abstracts 110:212490 z (1989)); способ получения чистых кристаллических антибиотиков, таких как пенициллин и цефалоспорин, путем обработки этанолом в одну или в две стадии /Пат. США 4912211/.

На основании большого числа имеющихся патентов и литературных ссылок по цефалоспориновым соединениям оказывается, что безводная или несольватированная, несольватированная кристаллическая форма цефалоспоринового соединения встречается редко. Большинство таких кристаллических форм являются солями, гидратами, сольватами или другими их производными.

В пат. США 4464367 описан и заявлен цефалоспориновый антибиотик 7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимино]ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (называемая также 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино]ацетамидо)-3-[2-фурилкарбонилтиометил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0] окт-2-ен-1-карбоновой кислотой) формулы I, представленной в разделе структурных формул, далее, ее соли со щелочным металлом, щелочноземельным металлом и амином по карбоксильной кислотной группе и легко гидролизуемым эфирным группам. Эти соединения свободной цефалоспориновой кислоты известны в настоящее время под общим названием "цефтиофур". См. также Merck Index, Eleventh Edition, 1948 /1989/.

Цефтиофуровый натрий обычно поставляется на рынок компанией "Дэе Апджон Компани" в виде стерильного раствора NAXCEL® или EXCENEL® для лечения респираторных заболеваний у быков /РЗБ/. Этот продукт вводят внутримышечно /ТМ/ в течение от трех до пяти дней, используя суточные дозы.

Свободная кислота и катионные соли с металлом или амином а также сложноэфирные формы этого цефалоспоринового антибиотика иногда химически нестабильны и получаются в виде аморфных веществ, которые трудно поддаются очистке, и являются менее желательными при производстве содержащих их фармацевтических композиций. Эту аморфную свободную кислоту и соли трудно перевести в твердое состояние для выделения и работы с ними на предприятиях, производящих фармацевтическую продукцию; их предпочитают избегать в фармацевтическом производстве.

Однако как получить конкретную кристаллическую форму конкретного лекарственного соединения, предсказать трудно. Точнее трудно предсказать, как получить безводную или несольватированную или несольватированную кристаллическую форму цефалоспоринона.

Обзор информации В пат. США 4464367 /Labeeuw и др./, как указано выше, описано получение аморфной формы цефтиофуровой свободной кислоты в примере 1 (b).

В пат. США N 4937330 /Sack и др./ описано получение натриевой соли цефтиофура путем нейтрализации хлористоводородной соли с помощью основной катионообменной смолы. Аморфная свободная кислота описана в качестве промежуточного вещества.

В Пат. США 4902683 /Amin, и др./ описаны и заявлены бромистоводородная и хлористоводородная соли цефтиофура, кристаллическая форма хлористоводородной соли, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции для применения в ветеринарии. В пат. США 5079007 /Putnam) описаны имплантаты с контролируемым высвобождением антибиотика, содержащее кристаллическую гидрохлоридную соль и аморфную натриевую соль цефтиофура.

В Пат. США 4877782 /Cazers и др./ описаны комплексы цефтиофура с цинком,

применимые в качестве антибиотиков, особенно в ветеринарии. В Пат. США 5143137 /Cazers и др./ описаны дисульфидные производные цефтиофура, применимые в качестве антибактериальных средств, особенно в ветеринарии.

В Пат. США 4912212 /Ochiai и др./ и 4973684 /Ochiai и др./ описаны соединения цефема, содержащие остаток нуклеофильного соединения в положении 3.

В Пат. США /5013713 /Mitchell/ описаны способы пролонгированного высвобождения биологически активных соматотропинов.

В Пат. США 4521431 /Crookes/ описана новая кристаллическая форма ранидитина, обозначенная "форма 2", которая обладает улучшенными характеристиками в отношении фильтрации и сушки по сравнению с кристаллической формой 1. Hoover, "Dispensing of Medication", 8<sup>th</sup> Ed., Mack Pub. Co. /1976/; и J.R. Robinson. Ed., "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", Marcel Dekker, /1978/ описывают методы пролонгирования высвобождения лекарства в организм путем уменьшения его растворимости /одним или несколькими способами/, что уменьшает скорость растворения, если лекарство дают в виде суспензии. V. H. Guerrini et al., "Pharmokinetic evaluation of a slowrelease cefotaxime suspension in the dog and sheep", Am.J. Vet. Res., vol. 47, no 9, /1986/ обсуждают концепцию композиций с длительным высвобождением. В работе Guerrini и др. описано, что подкожное /SC/ введение цефотаксима в виде масляной суспензии собакам и овцам обеспечивает удовлетворительные и более пролонгированные концентрации в плазме /С<sub>p</sub>/, чем это происходит в случае, когда внутримышечно /IM/ (только овцам) или подкожно (овцам и собакам) вводится водный препарат.

Ни в одной из этих ссылок не описана кристаллическая форма цефтиофура в безводном или несольватированном состоянии и которая является свободной кислотой или не солью.

Краткое описание изобретения.

Настоящее изобретение, в частности, относится к кристаллическому соединению формулы 1, которое является 7-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимино)ацетамидо] -3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил] -3-цефем-4-карбоновой кислотой, к композиции, содержащей соединение формулы 1, причем улучшение характеризуется тем, что: по меньшей мере сорок процентов (40%) соединения находится в кристаллической форме;

фармацевтическая композиция содержит кристаллическое соединение формулы 1; способ получения кристаллической свободной кислоты формулы 1 включает стадии:

а/ объединение раствора соединения формулы 1 в растворителе, смешивающемся с водой, при температуре между 20 и 60°C с водой.

Далее по тексту заявки следующие термины имеют указанное значение:

"Постепенное высвобождение" означает, что лекарство в композиции становится биологически доступным для пациента с

размеренной скоростью в течение пролонгированного периода времени.

"Фармацевтически приемлемый носитель или добавка" означают любой носитель или добавку, которые обычно используются в фармацевтических композициях и хорошо известны и могут быть легко приготовлены специалистом в данной области. Таким носителем или добавкой могут быть твердыми, жидкими и содержат один или более суспендирующих, диспергирующих агентов, стабилизаторов, эмульгаторов, буферов, загустителей, подсластителей, ароматизаторов, красителей или консервантов.

"Растворимость" - это прямое следствие структуры твердого вещества и межмолекулярных сил, удерживающих его частицы вместе; она определяется как количество лекарства, которое находится в растворе, когда достигнуто равновесие между раствором и веществом в твердом состоянии.

"Скорость растворения" - это в переводе на язык кинетики означает растворимость в случае хорошо перемешиваемой системы в условиях погружения.

"Высвобождение in vivo" - это биологическое следствие скорости растворения соединения, которое характеризуется временем достижения максимальной концентрации и максимальной концентрацией в биологической жидкости в процентах.

"Гигроскопичность" - это способность соединения поглощать влагу или выделять ее в атмосферу с изменением относительной влажности.

Изобретение относится к кристаллической форме 7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимино)ацетамидо] -3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (называемой также 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино)ацетамидо] -3-[2-(фуранилкарбонилтиометил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0] окт-2-ен-1-карбоновой кислотой], известной так же как цефтиофур, формулы 1 в схемах формул далее. Кристаллическая форма по настоящему изобретению более точно описывается как несольевая кристаллическая форма цефтиофура, который является безводным или несольватированным.

Как указано выше, цефалоспориновый антибиотик может быть назван по любой из двух разных систем номенклатуры. Некоторые предпочитают более формальную систему Chemical Abstracts, по которой соединение называется как производное "бициклической" кольцевой системы. Другие предпочитают более простую систему номенклатуры с "цефемовым" циклом.

Кристаллические органические соединения состоят из большого числа атомов, которые расположены в периодическом порядке в трехмерном пространстве. Структурная периодичность обычно ясно проявляется в определенных физических свойствах, таких как острые, четкие спектральные характеристики в большинстве спектров (например, при дифракции рентгеновских лучей, в инфракрасных спектрах и твердофазных ЯМР-спектрах). Дифракция рентгеновских

лучей /ДРЛ/ признана одним из наиболее чувствительных методов определения кристалличности твердых веществ. Кристаллы дают четкие дифракционные максимумы при определенных углах, согласующихся с межплоскостными расстояниями кристаллической решетки в соответствии с законом Брэгга.

Напротив, аморфные вещества не обладают дальним порядком. Они часто содержат дополнительный объем между молекулами, как в жидком состоянии. Аморфные твердые вещества обычно дают рентгенограмму без четких линий, с широкими диффузными гало, вследствие отсутствия дальнего порядка повторения кристаллической решетки.

Кристаллические материалы предпочтительны в большинстве случаев фармацевтического применения. Кристаллические формы термодинамически более стабильны, чем аморфные формы тех же веществ. Эта термодинамическая стабильность отражается в более низкой растворимости и улучшении физической устойчивости кристаллической формы. Регулярная упаковка молекул в кристаллическом твердом веществе препятствует включению химических примесей. Поэтому кристаллические вещества обычно обладают большей химической чистотой, чем их аморфные аналоги. Упаковка в кристаллических твердых веществах удерживает молекулы в определенных позициях в решетке и снижает подвижность молекул, которая является предпосылкой для химических реакций. Поэтому кристаллические твердые вещества, с весьма незначительными исключениями, химически более стабильны, чем аморфные твердые вещества того же молекулярного состава.

Кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота по настоящему изобретению имеет отчетливые переходы Фурье инфракрасного спектра (ПФИК) и четкий профиль рентгенограммы /ДРЛ/. Так или иначе вещество легко отличимо от других твердых веществ, содержащих цефтиофур, включая кристаллическую гидрохлоридную соль цефтиофура, аморфную натриевую соль цефтиофура, аморфную свободную цефтиофуровую кислоту и аморфную цинковую соль цефтиофура. Идентификация вещества в качестве цефтиофура была подтверждена хроматографически и спектроскопически. Кристалличность вещества подтверждается рентгенограммой /ДРЛ/. Наблюдения ДРЛ подкрепляются наблюдениями двойного лучепреломления с помощью микроскопии в поляризованном свете. Метод двойного лучепреломления признан в американской фармакологии методом определения кристалличности /U.S. Pharmacopeia and National Formulary, vol. 22, page 1577, /1989//. Вещество существует в виде неассоциированной свободной кислоты цефтиофура, что подтверждается отсутствием хлорида /присутствующего в исходном веществе - хлористоводородном цефтиофуре/.

Типичные спектры ПФИК и рентгенограммы ДРЛ кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты настоящего изобретения показаны далее на

фиг. 2, 4 и 5, а аморфной свободной цефтиофуровой кислоты, полученной, как описано в примере 1(в) патента США 4464367, на фиг. 1 и 3 далее. Как ясно любому специалисту в данной области, соединение фиг. 3 находится в аморфном состоянии, т. к. пики в рентгенограмме /ДРЛ/ широкие и нечеткие. Фиг. 1 - спектр ПФИК этого соединения - согласуется с этой интерпретацией фиг. 3. Соединение фиг. 4 и 5 находится в кристаллическом состоянии, т.к. пики на рентгенограмме /ДРЛ/ являются четкими и определенными. Фиг. 2 - спектр ПФИК этого соединения - согласуется с приведенной интерпретацией фиг. 4 и 5. В табл. 1 перечислены характеристичные дифракционные пики кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению.

Более того, кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота по настоящему изобретению, содержащая амино-группу и кислотную карбоксильную группу, может быть изображена так же как цвиттер-ион /или биполярный ион/, как показано формулой IA в схемах формул далее. Многие физические и химические свойства этого соединения согласуются со структурой цвиттер-иона. Это - нелетучее твердое кристаллическое соединение, плавится с разложением при высоких температурах, не растворимо в неполярных растворителях, но слабо растворимо в воде. Одним из наиболее известных и удобных аналитических методов, используемых для идентификации цвиттер-ионной структуры свободной аминокислоты, является инфракрасная спектроскопия /ИК/. Например, асимметричные и симметричные валентные колебания иона  $\text{NH}_4^+$  определяют примерно при 3250 и 2600-2400  $\text{cm}^{-1}$  соответственно, тогда как валентные колебания карбоксильного иона  $\text{COO}^-$  локализуются примерно при 1565  $\text{cm}^{-1}$ . Необходимо отметить, что валентные колебания  $\text{C=O}$  обычной карбоновой кислоты /не аминокислоты/ проявляются в спектральном интервале примерно 1750-1700  $\text{cm}^{-1}$ . ИК-спектр кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению в твердой фазе /см. фиг. 2 ниже/ полностью согласуется с цвиттер-ионной структурой формулы IA.

Кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота по настоящему изобретению обладает улучшенными физико-химическими свойствами. Ее растворимость в водных растворителях ниже, чем растворимость исходной гидрохлоридной соли. Считается, что ее пониженная растворимость способствует низкой скорости растворения и длительному высвобождению *in vivo*, что описано далее в приведенных ниже примерах. Кроме того, как гигроскопичность, так и устойчивость /в объеме и в композициях/ превосходят гигроскопичность и устойчивость других цефтиофуровых солей, таких как кристаллическая хлористоводородная соль и аморфная свободная кислота. Помимо этого, кристаллическая свободная кислота сравнительно более стабильна, обладает улучшенными характеристиками переработки и может легче быть высушена благодаря

своей большей устойчивости при повышенных температурах. Все эти свойства весьма полезны для приготовления из свободной кристаллической кислоты фармацевтического продукта.

Сравнение этих физико-химических свойств кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению, аморфной свободной цефтиофуровой кислоты, полученной, как описано в примере 1 (в) пат. США 4464367, и кристаллической гидрохлоридной соли цефтиофура сведено в представленной ниже табл. II. Из этой таблицы видно, что измеримые свойства кристаллической свободной кислоты по настоящему изобретению заметно отличаются и превосходят те же свойства аморфной свободной кислоты и кристаллической хлористоводородной соли. Из этой таблицы видно также, что, хотя можно ожидать улучшения физико-химических свойств соединения вследствие перехода его из аморфного в кристаллическое состояние, однако, улучшенные характеристики кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по сравнению с кристаллической хлористоводородной солью цефтиофура были непредсказуемыми и неожиданными. Вопреки ожиданиям кристаллическая свободная кислота по настоящему изобретению является безводной, тогда как кристаллическая хлористоводородная соль существует как отдельно в виде полугидрата или моногидрата, так и в виде их смеси при обычной относительной влажности окружающей среды. Безводный характер свободной кислоты приводит к усовершенствованию ее характеристик для приготовления композиций. Кроме того, как видно из приведенных ниже примеров, кристаллическая свободная кислота обладает свойством длительного высвобождения *in vivo*, тогда как кристаллическая хлористоводородная соль не имеет этого полезного свойства.

Другим свойством этих цефтиофуровых соединений, которые приведены для сравнения в табл. II, является их термическая устойчивость /температура разложения, определенная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)/. (Температуры разложения, приведенные ниже и в табл. II, являются приблизительными и представляют собой результаты измерений отдельных показаний для представительных партий этих соединений). Цефтиофур является термически не стабильным в твердом состоянии при высоких температурах. Переход в жидкое состояние сопровождается разложением. В этих обстоятельствах более полезно сравнивать температуры разложения, а не температуры плавления, т.к. образец разлагается до завершения процесса плавления. ДСК - это удобный метод контроля тепла, выделяющегося в ходе разложения образца. Из кривой зависимости теплового потока от температуры можно извлечь информацию о пике температур разложения и о начале разложения.

Процессы разложения свободной цефтиофуровой кислоты и гидрохлоридной соли цефтиофура являются экзотермическими процессами и протекают в

две стадии. Первая стадия разложения происходит при более низких температурах и в значительной степени завершается до начала второй стадии. Первая стадия разложения дает экзотермический пик на кривой ДСК при температуре, зависящей от твердой фазы. Начало этого пика определяют как пересечение базовой линии и линии наклона пика. Т.к. начало пика дает хорошую оценку температуры начала разложения, оно отражает термическую устойчивость твердой фазы.

При обычных для DSC условиях сканирования 5 °C /мин. температура начала пика для первого типичного образца аморфной свободной цефтиофуровой кислоты составляет около 144 °C. На широкой экзотерме разложения наблюдали пик температуры около 177 °C. При тех же условиях температура начала пика для типичного образца кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты составила около 212 °C, а пик температуры наблюдали при 222 °C. Рост температуры начала процесса для кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты отражает увеличение термической стабильности кристаллической фазы вследствие регулярной упаковки молекул в кристаллической решетке.

Другим кристаллическим твердым веществом, содержащим молекулу цефтиофура, как указано выше, является хлористоводородная соль цефтиофура. Метод ДСК при скорости сканирования 5 °C/мин выявил температуру начала термического разложения типичного образца хлористоводородной соли цефтиофура при 187 °C, а пик температуры - при 192 °C. Неожиданно при исследовании методом ДСК оказалось, что кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота обладает более высокой термической стабильностью, чем кристаллическая хлористоводородная соль.

Итак, как описано выше, нельзя предсказать, какие свойства будет иметь кристаллическое соединение. Более того, как показывают приведенные ниже примеры, нельзя предсказать, как получить кристаллическую форму какого-либо конкретного соединения.

Обычно для получения кристаллической формы органического соединения его помещают в органический растворитель, в котором он минимально растворим при комнатной температуре, а затем нагревают для получения раствора соединения. Раствор вновь охлаждают, и в течение времени охлаждения растворенное соединение выкристаллизовывается.

Считается, что получение кристаллического хлористоводородного цефтиофура включает обычную кристаллизацию. Разные способы получения хлористоводородного цефтиофура описаны в пат. США 4902683. В соответствии с одним легко осуществляемым способом, как только при добавлении соляной кислоты в водно-ацетоновый раствор цефтиофура получается хлористоводородная соль, образующийся раствор медленно охлаждают для получения кристаллического хлористоводородного цефтиофура.

Однако получение кристаллической

свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению предполагает необычный, уникальный подход к получению кристаллического соединения. В способе настоящего изобретения для того, чтобы вызвать кристаллизацию свободной цефтиофуровой кислоты, необходимо тепло. Например, в соответствии с одним легко осуществляемым способом по настоящему изобретению при перемешивании добавляют раствор свободной цефтиофуровой кислоты в тетрагидрофуране к горячей воде. Сначала свободная цефтиофуровая кислота осаждается в виде аморфного твердого вещества, однако, продолжение перемешивания и нагревания раствора приводит к образованию кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты, являющейся единственной полиморфной модификацией.

Такой метод инициирования кристаллизации соединения не является типичным. Фактически, когда химик помещает органическое соединение в органический смешиваемый с водой растворитель и разбавляет этот раствор водой, вызывая осаждение /обычно называемое "водным ударом"/, как правило, следует ожидать получения аморфного, а не кристаллического соединения.

Более конкретно, кристаллическую форму свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению получают, объединяя кристаллический гидрохлоридный цефтиофур формулы II, полученный, как описано в пат. США 4902683, который таким образом включен в ссылки, с одним из нескольких различных водно-органических растворов, содержащих воду и смешиваемый с водой растворитель, такой как ацетон, ацетонитрил, метанол, тетрагидрофуран /ТГФ/ или изопропанол, в соотношении 1:1 или воду и смешиваемый с водой растворитель, такой как этанол, в соотношении 3:7. Кроме того, в пат. США 4937330 /Sacks и др./, который таким образом включен в ссылки, описано использование поливинилпиридинового полимера для нейтрализации хлористоводородной соли цефтиофура.

Предпочтительный способ получения кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты исходит из кристаллического хлористоводородного цефтиофура, который обрабатывают поливинилпиридиновым полимером в смеси тетрагидрофуран-вода с целью удаления из цефтиофура хлористого водорода. После фильтрования этой смеси с целью удаления поливинилпиридинового полимера фильтрат медленно добавляют к воде, что предпочтительно, или воду добавляют к фильтрату. Вода должна находиться при температуре между 20 °C и 60 °C. Предпочтительно температура воды составляет между 40 °C и 60 °C. Более предпочтительно вода при приблизительно 50 °C. Соотношение воды к фильтрату лежит в интервале от 10:1 до 2:1. Предпочтительно это соотношение составляет 3:1. Затем эту смесь перемешивают в течение периода времени между тридцатью /30/ минутами и двадцатью четырьмя /24/ часами. Предпочтительно ее перемешивают в течение периода времени между тридцатью /30/ минутами и четырьмя /4/ часами. Более

предпочтительно - примерно два /2/ часа. Наиболее предпочтительно - между тридцатью /30/ минутами и одним /1/ часом. Наконец, смесь фильтруют предпочтительно сразу и сушат для получения кристаллической свободной кислоты по настоящему изобретению с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту. Пример 3, приведенный ниже, описывает наиболее предпочтительный способ получения кристаллической свободной кислоты по настоящему изобретению.

Модифицируя описанную выше методику /например, продолжительность нагревания и перемешивания/, можно получить композиции свободной цефтиофуровой кислоты, содержащие различное количество кристаллической свободной кислоты. Например, увеличение периодов нагревания и перемешивания обычно приводит к увеличению содержания кристаллической свободной кислоты в композициях. Композиции, содержащие, по меньшей мере, сорок процентов /40%/ или пятьдесят процентов /50%/ кристаллической свободной кислоты, являются предпочтительными, причем композиции, содержащие, по меньшей мере, семьдесят процентов /70%/ кристаллической свободной кислоты, наиболее предпочтительны.

Кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота по настоящему изобретению применима в качестве активного лекарственного антибиотика в фармацевтических дозированных формах для лечения млекопитающих и человека путем воздействия на бактериальные инфекции ценных животных и человека. Ожидается, что вскоре это соединение будет особенно полезно в качестве ветеринарного антибиотического препарата для лечения ценных животных, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, собаки и кошки, для борьбы с действием бактериальных инфекций, вызываемых восприимчивыми организмами, такими как *Pasturella hemolitica*, *Pasturella Multocida*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella choleraesuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Haemophilus somnus*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* и подобные, некоторые из которых обычно связаны с заболеваниями животных, такими как респираторные заболевания быков и свиней.

Термин "дозированная единичная форма", используемый в этом описании, относится к физически дискретным единицам, приемлемым для приема в качестве единичных доз млекопитающими, причем каждая единица содержит в качестве существенного активного ингредиента определенное количество кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению вместе с необходимыми фармацевтическими средствами, которые делают возможным систематический прием указанного ингредиента. Специфика новых форм единичной дозы этого изобретения диктуется и зависит от физических характеристик активного ингредиента, составляющего сущность препарата, и конкретного эффекта, которого необходимо достичь, принимая во

внимание ограничения, присущие составлению композиций такого важного активного вещества для благотворного влияния на людей и животных, которое раскрыто в деталях подробностях настоящего изобретения. Примерами подходящих форм единичной дозы в соответствии с изобретением являются жидкие препараты в приемлемых жидких растворителях для введения внутримышечно, внутривенно и в молочную железу, свечи и стерильные сухие препараты для "импровизированного" приготовления /смешивания непосредственно перед приемом/ стерильных препаратов для инъекций в подходящем жидком растворителе или для введения в виде твердого имплантата. Подходящие твердые разбавители или носители для твердых фармацевтических форм единичной дозы выбирают из группы, состоящей из липидов, углеводов, протеинов, минеральных твердых веществ, например крахмал, сахароза, лактоза, каолин, дикальцийфосфат, желатин, аравийская медь, кукурузный сироп, кукурузный крахмал, тальк и аналогичные вещества. Жидкие препараты готовят в воде или в водных растворителях, которые содержат суспендирующие агенты, например, метилцеллюлозу, альгинаты, трагакант, пектин, кельгин, каррагенан, аравийская камедь, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и аналогичные вещества для увеличения вязкости композиции. Кроме того, в случае форм, предназначенных для инъекций, композиции должны быть стерильными и могут быть жидкими в той мере, в которой это предполагает возможность инъекции, или твердыми для имплантатов. Такие препараты должны быть устойчивыми в условиях производства и хранения и обычно содержат добавки к главному растворителю или суспендирующей жидкости стабилизаторы - бактериостатические и фунгистатические агенты, например парабены, хлорбутанол, бензиловый спирт, бензойную кислоту, фенол, тимерозал, и аналогичные вещества для предохранения композиции от микроорганизмов. Во многих случаях предпочтительно включать осмотически активные агенты, например сахар или хлорид натрия, в изотонических концентрациях. Носители и растворители включают растительные масла, диметилацетамид, этиллактат, этилкарбонат, изопропилмиристат, этанол, многоатомные спирты, например глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и аналогичные вещества. Любые твердые препараты для последующего "импровизированного" приготовления стерильных препаратов для инъекций стерилизуют, подвергая воздействию тепла, излучения кобальта-60 или обрабатывая стерилизующим газом, например этиленоксидом. Перечисленные ранее носители, растворители, разбавители, поверхностно-активные вещества, эксципиенты, стабилизаторы, изотонические агенты и подобные вещества составляют фармацевтические средства, которые делают возможным систематический прием препарата.

Различные фармацевтические

дозировочные формы, приведенные в примерах в пат. США 4902683 /Amin и др./, в частности в колонках 9-16, и имплантаты-антибиотики, раскрытые в пат. США 5079007 /Putnam/, также включены в ссылки.

Благодаря пониженной растворимости кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты, скорость ее растворения замедлена. В результате снижается скорость абсорбции; используя это, можно приготовить также различные композиции с регулируемым или постепенным высвобождением. Удобно, что композиции с регулируемым или постепенным высвобождением можно давать один раз в процессе лечения, в отличие от других композиций, которые дают ежедневно. Например, цефтиофур натрия, который обычно продают как NAXCEL® или EXCENEL® стерильный раствор, вводят внутримышечно в дневных дозах в течение периода времени от 3 до 5 дней.

Используя в качестве критерия постепенного высвобождения время, в течение которого концентрация в плазме остается выше некоторой минимальной концентрации /t >> 0,2/, можно провести сравнение различных производных цефтиофура. В водных композициях наблюдается обратный порядок корреляции /как ожидается из данных по растворимости/ между растворимостью в воде при нейтральном pH и временем свыше выбранной минимальной концентрации цефтиофуровой соли (натрий < кристаллический хлоргидратный цефтиофур < кристаллическая свободная кислота < цинк). В масляных композициях наблюдается неожиданный порядок показателей длительности (натрий < кристаллический хлористоводородный цефтиофур < цинк < кристаллическая свободная кислота), причем кристаллическая свободная кислота высвобождается наиболее продолжительно. Это различие имеет практическое и статистическое значение. Поскольку кристаллический хлористоводородный цефтиофур гораздо более растворим, чем кристаллическая свободная кислота, эти данные демонстрируют свойство кристаллической свободной кислоты медленно высвобождаться, особенно в масляных композициях, которые приведены ниже в примерах 5 и 6.

Получение таких масляных композиций хорошо известно специалисту. Обычные масляные композиции и способы их получения опубликованы в пат. 5013713 /Mitchell/, который включен в ссылки, в частности колонка 6, строки 17-59; колонка 7, строки 22-37; с колонки 7, строка 48 по колонку 8, строка 4; с колонки 9, строка 59 по колонку 10, строка 23. Предпочтительные масла включают кукурузное, арахисовое, кунжутное, оливковое, пальмовое, масло сафлора красильного, соевое, хлопковое, рапсовое, подсолнечное масло и их смеси. Наиболее предпочтительным является хлопковое масло.

Как указано выше, композиции по настоящему изобретению пригодны для парентерального приема, например, для



внутрибрюшинных инъекций, или более предпочтительно подкожных или внутримышечных инъекций. Кроме того, как упоминалось выше, продолжительность постепенного высвобождения - это тот период времени, в течение которого выделяется активное лекарство со скоростью, необходимой для заданного биологического воздействия и обычно определяемой концентрацией лекарства в циркулирующем потоке крови млекопитающего.

Фармацевтические дозированные единичные формы кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты /активный ингредиент/ настоящего изобретения получают в соответствии с предшествующим общим описанием, так, чтобы млекопитающее, подвергнутое лечению, получило примерно от 1,1 до 6 мг/кг активного ингредиента в одной единичной дозе. Предпочтительная доза составляет примерно от 2 до 6 мг/кг активного ингредиента, причем наиболее предпочтительная доза - примерно 4,4 мг/кг, особенно для респираторных заболеваний быков или свиней. Вариации вышеуказанных доз кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты при лечении конкретных млекопитающих и/или конкретных болезней должны быть хорошо известны и ясны любому обычному специалисту в области ветеринарии.

Более того, количество активного ингредиента, содержащееся в фармацевтических дозированных единичных формах, - это количество, достаточное для получения антибиотического действия в рамках указанных выше интервалов эффективных нетоксичных доз. Например, пригодные для инъекций составы кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты, как описано выше, предпочтительно имеют примерно от около двадцати (20) до двухсот (200) мг/мл для того, чтобы обеспечить у млекопитающего, подлежащего лечению, нужную дозу активного ингредиента, как описано выше.

Подробное описание изобретения

Далее изобретение иллюстрируется следующими подробными примерами.

Экспериментальные условия получения спектров ПФИК:

А. Инфракрасный спектр образца примера 1 получен с использованием спектрометра Matsen Galaxy 5020 ПФИК. Образец готовят в виде 1% таблетки с бромидом калия /KBr/. Ниже приведены основные параметры прибора:

Разрешение: 2 см<sup>-1</sup>;

Чувствительность: 1;

Инфракрасный интервал: 4000-600 см<sup>-1</sup>;

Инфракрасный спектр, полученный таким образом, представлен на рис. 1, приведенном ниже. ПФИК - спектр этого образца соответствует заключению, что он является аморфным.

В. Инфракрасный спектр образца примера 2 был получен с использованием спектрометра Digilab FTS-40 ПФИК. Образец для получения данных готовили в виде дисперсии в масле. Ниже приведены основные параметры прибора:

Разрешение; 2 см<sup>-1</sup>;

Дополнительная развертка: 16;

Аподизация: Функция блока узкополосных

фильтров;

Детектор: МСТ-В;

Чувствительность: 1;

Инфракрасный интервал: 4000-600 см<sup>-1</sup>;

Таким путем был получен инфракрасный спектр рис. 2 ПФИК-спектр этого образца согласуется с заключением, что он является кристаллическим.

Экспериментальные условия получения рентгенограмм ДРЛ.

А. Для получения порошкограмм образца примера 2 был применен дифрактометр Rigaku DMAX-A. В приборе используется излучение медной трубки с никелевым фильтром /CuK  $\alpha$  1,5406 Å/. Основные параметры прибора следующие: напряжение 40 кВ, ток 30 мА, отклонение пучка 1°, отклонение детектора /принимющей щели/ 0,30 мм. Все рентгенограммы развернуты в спектральном интервале углов два тэта (2 $\theta$ ) 3-40°C со скоростью сканирования 1,5 два-тета /мин/ (величина шага 0,05° и время счета 2 с /шаг/. Каждая развертка рентгенограммы давала AS C11, который затем преобразовывали /с помощью программы расчета спектров Galastic's /в бинарную форму для анализа данных и выводов. Образец перетирали в тонкий порошок и помещали в алюминиевый держатель.

Рентгенограмма фиг. 4 и табл. 1, приведенные ниже, были получены данным путем. Рентгенограмма этого образца указывает на то, что он является кристаллическим.

В. Для получения данных по порошкограммам образцов примеров 1 и 2 был применен дифрактометр Siemens D-500. В приборе используется излучение медной трубки с никелевым фильтром /CuK  $\alpha$ /. Другие параметры таковы: напряжение 40 кВ, ток 30 мА, отклонение пучка 0,3°, отклонение детектора 0,05°, скорость сканирования 2 два тэта /2  $\theta$  / мин. Скорость записи на ленточном самописце устанавливали 1,0 2 /см. Спектральный интервал 2  $\theta$  составлял 3-40°. Образец при необходимости растирали в тонкий порошок и затем помещали в держатель образца.

Рентгенограммы на фиг. 3 и 5, представленных ниже, получены указанным путем. Образец для фиг. 3 - это растертый вручную рыжевато-коричневый порошок. Его рентгенограмма указывает на то, что он является аморфным. Образец фиг. 5 - рыжевато-коричневый порошок.

Рентгенограмма этого порошка указывает на то, что он является кристаллическим.

Пример 1. Получение аморфной свободной цефтиофуровой кислоты.

С помощью методики, описанной в примере 1/в./ пат. США 4464367 /Labeuw и др./ (приписанный Sanofi, Puris, France), свободную цефтиофуровую кислоту получали следующим образом.

Смесь 50 г тритилированного цефтиофура, 83 мл муравьиной кислоты и 83 мл воды нагревали до температуры от 53°C до 58°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Эту суспензию фильтровали и промывали твердые частицы смесью муравьиной кислоты и воды в соотношении 70/30 в количестве 83 мл. Фильтрат разбавляли этанолом в

количестве 334 мл и концентрировали под вакуумом до получения маслянистого вещества. Полученное вещество сушили под вакуумом в течение 60 часов. Полученную пену суспендировали в 167 мл этанола. Суспензию фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Твердые вещества растворяли в 835 мл ацетона и 1567 мл этанола. Этот раствор концентрировали под вакуумом до объема 167 мл. Эту суспензию охлаждали до температуры 25°C и фильтровали. Твердые вещества дважды промывали этанолом и дважды эфиром. Сушили их при комнатной температуре с получением около 15,1 г аморфной свободной цефтиофуровой кислоты.

Физические характеристики ее таковы:

ПФИК-спектр - фиг. 1 ниже.

Рентгенограмма ДРА - фиг. 3 ниже.

Спектры ПФИК и ДРЛ указывают на то, что продукт является аморфным /некристаллическим/.

Пример 2. Получение кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Суспензию 75,12 г хлористоводородного цефтиофура в 375 мл тетрагидрофурана и 37,5 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К этой суспензии добавляли 37,5 г поливинилпиридинового полимера и 225 мл тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем фильтровали. Полимер промывали тетрагидрофураном в количестве 150 мл. Фильтрат нагревали до температуры 45°C и разбавляли 1075 мл воды с температурой 50°C. К этому мутному раствору добавляли 2,25 г кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты и полученную смесь перемешивали в течение примерно 10 минут. Затем эту суспензию разбавляли при медленном добавлении 905 мл воды, поддерживая температуру 45 °C. Образующуюся суспензию перемешивали при температуре 50-55°C в течение времени от тридцати /30/ минут до одного /1/ часа; постепенно охлаждали до температуры 19°C и фильтровали. Твердые вещества промывали водой и сушили азотом с получением около 65 г кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты /примерно на 94,5% кристаллической/.

Физические свойства ее следующие:

ПФИК-спектр - фиг. 2, представленный ниже.

Рентгенограмма ДРЛ - фиг. 4 и 5, представленные ниже.

Спектры ПФИК и ДРЛ свидетельствуют о том, что указанный продукт является кристаллическим. В табл. 1, представленной ниже, перечислены характеристические дифракционные пики кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты по настоящему изобретению.

Пример 3. Получение кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Хлористоводородный цефтиофур /17,1 г/ перетирали в течение, по меньшей мере, 1 часа при комнатной температуре с 70 мл тетрагидрофурана и 5,1 мл воды. К полученной суспензии добавляли 8,6 г полимера - поливинилпиридина /ПВП/, а затем - 60 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 45 минут

полученную суспензию фильтровали. Полимер ПВП промывали двумя 31 мл-выми порциями тетрагидрофурана. Затем фильтрат медленно, в течение примерно 1 часа добавляли к 515 мл воды при 45-55 °C в течение 30 минут и фильтровали немедленно в конце добавления. Твердые вещества промывали 70 мл воды и сушили при температуре 50°C с получением 13,5 г кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Пример 4. Масляная композиция с длительным высвобождением.

Пример композиции с постепенным высвобождением, содержащей кристаллическую свободную цефтиофуровую кислоту по настоящему изобретению, и полученной способами, хорошо известными специалисту в данной области, содержит следующие ингредиенты:

Свободная цефтиофуровая кислота (кристаллическая) - 100 мг активности кислота на миллилитр

Лецитин /Фосфолипон 90-N/ - 0,5 мг на миллилитр

Сорбитан моноолеат /Span 80/ - 1,5 мг на миллилитр

Хлопковое масло - остальное

Пример 5. Состояние водных суспензий с постепенным высвобождением кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты в плазме крупного рогатого скота.

Шестнадцать телят Holstein лечили кристаллической свободной цефтиофуровой кислотой в водной суспензии /100 мг/мл/, вводя ее внутримышечно (1М) или подкожно (SC) в виде единичной дозы 1,1 мг активности по цефтиофуру/кг в перекрестном исследовании (каждый теленок получал каждый вид лечения) с двухнедельным перерывом между дозами. Для анализа на содержание цефтиофура и его метаболитов (оцениваемое в виде дезфурилцефтиофурацетамида методом HPLC), были отобраны серии образцов крови за 120 часов. Первичный решающий переменный параметр - это время, в течение которого концентрации метаболитов цефтиофура остаются выше 0,2 мкг/мл  $t_{>0,2}$ , тогда как вторичные решающие

параметры - это "относительная площадь под кривой концентрация - время" /ППК/ лечения и раздражение места укола, оцениваемое перед омертвлением с помощью визуального и мануального наблюдения мест уколов в течение времени и  $t_{>0,2}$  и AUS были рассчитаны как с помощью предсказания фармакинетического уравнения, так и с помощью прямого графического метода трапециев /AUS/ и логарифмической линейной интерполяции  $t_{>0,2}$ .

$t_{>0,2}$  для водной суспензии кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты составило 26,98 час после введения 1М и 30,43 час после введения SC/P=0,257/.

Пример 6. Состояние длительно высвобождаемых масляных суспензий кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты в плазме крупного рогатого скота; сравнение с водным раствором цефтиофурового натрия.

Шестнадцать телят Holstein лечили кристаллической свободной цефтиофуровой

кислотой в масляной суспензии /100 мг/ мл/ или цефтиофуrowым натрием NAXCEL®, стерильный порошок/ в виде водного раствора /50 мг/мл/ подкожно (SC) в перекрестном исследовании (каждый теленок получал каждый вид лечения) с двухнедельным перерывом между дозами (2,2 мг активности по цефтиофуру/кг веса тела). Отбирали серии образцов крови в течение 120 часов после приема лекарства для проведения анализа на содержание цефтиофура и его метаболитов (определяемых в виде дезфурилцефтифурацетамида методом ВРЖХ). Первичный решающий переменный параметр - это время, в течение которого концентрация метаболитов цефтиофура остаются выше 0,2 мкг/мл  $t_{>0,2}$ , тогда как вторичные решающие переменные параметры - это относительная площадь под кривой зависимости концентрации - время /ППК/ лечения и раздражение места укола, оцениваемое перед омертвением с помощью визуального и мануального наблюдения места укола в течение времени. И  $t_{>0,2}$  и ППК рассчитывали, используя как метод предсказания фармакинетического уравнения, так и прямой графический метод трапецидов /ППК/ и логарифмически-линейную интерполяцию  $t_{>0,2}$ .

Масляная суспензия кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты в той же мере биологически приемлема, что и цефтиофуrowый натрий при подкожном введении /P > 0,05/. Сравнение с  $t_{>0,2}$  цефтиофуrowого натрия /45,50 час/ обнаруживает, что  $t_{>0,2}$  кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты /121,58 час/ существенно выше /P < 0,0001/. Конечная фаза периода полураспада /соответствующего периоду в абсорбции фармакинетической модели переворачивания/ свободной цефтиофуrowой кислоты в масле также существенно больше.

Пример 7. Растворение масляных суспензий композиций цефтиофура in vitro.

Образцы кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты, аморфной свободной цефтиофуrowой кислоты /полученной, как описано в примере 1/ и кристаллического хлористоводородного цефтиофура по 100 мг каждый, приготовленные в виде масляных композиций, как описано выше в примере 4, загружали в тефлоновые сосуды для растворения и закрывали мембраной для диализа с постоянной площадью поверхности. Загруженные сосуды помещали в стандартную аппаратуру для растворения, содержащую 500 мл водной среды для растворения с pH 7 с перемешиванием лопастной мешалкой, вращающейся со скоростью 50 об/мин /RPM/.

Полученные результаты представлены ниже на фиг. 6/. Все композиции фиг. 6 содержат 100 мг/мл. Показано одно стандартное отклонение /см/. Образец, обозначенный низкокристаллическим, на основании рентгеновских данных был кристаллическим примерно на 32,7%; образец, обозначенный как высококристаллический, - примерно на 74,7%.

Композиции, содержащие кристаллический хлористоводородный цефтиофуру и аморфную свободную цефтиофуrowую кислоту, очень быстро высвобождаются из композиции в растворяющую среду. Композиции кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты, особенно высококристаллического образца, проявляют существенно пониженную скорость высвобождения лекарства в водное растворяющее пространство.

Пример 8. Состояние масляных суспензий свободной цефтиофуrowой кислоты, подкожно введенных в плазму крупного рогатого скота.

Крупному рогатому скоту вводили единичную дозу (4,4 мг/кг веса тела) кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты и аморфной свободной цефтиофуrowой кислоты /обе получали и из обеих составляли композиции, как описано выше в примерах 1,3 и 4/. Концентрацию цефтиофура и дезфурилцефтиофуrowых метаболитов определяли в течение периода времени 120 часов. В качестве первичного решающего критерия (который имеет наибольшее отношение к эффективности) рассматривали время, в течение которого концентрации метаболитов цефтиофура оставались выше 0,2 мкг/мл  $t_{>0,2}$ . Менее важными расчетными параметрами являлись площадь под кривой концентрация - время /ППК/ для каждого процесса лечения и время достижения максимальной концентрации  $t_{max}$ .

Результаты графически представлены на фиг. 7, приведенной ниже, в виде зависимости концентрации дезфурилцефтифурацетамида (ДЦА) в плазме во времени с использованием средних данных для 6 животных /6 процессов лечения/. И  $t_{>0,2}$  и ППК рассчитывали как с помощью метода предсказания фармакинетического уравнения, так и прямым графическим методом трапецидов /ППК/ или с помощью логарифмически-линейной интерполяции  $t_{>0,2}$  •  $t_{>0,2}$  для кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты составило 101 час после введения, тогда как для аморфной свободной цефтиофуrowой кислоты эта величина оказалась равной 41 часу. Кроме того, сравнение величин ППК показывает, что для кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты ее значение более чем в два раза превосходит значение этого параметра для аморфной свободной цефтиофуrowой кислоты, заявленное ранее (183 мкг.час/мл в отличие от 70 мкг.час/мл). Это особенно важно в свете того, что две полученные формы дают статистически эквивалентные пики концентраций (9,1 мкг/мл для аморфной и 7,3 мкг/мл для кристаллической свободной цефтиофуrowой кислоты). При вторичном измерении длительности высвобождения (время до пика концентрации  $t_{max}$ ) кристаллическая форма свободной цефтиофуrowой кислоты проявляет более долговременное высвобождение по сравнению с аморфной формой /8 часов в отличие от 2 часов/.

Пример 9. Состояние кристаллического цефтиофура в виде масляных суспензий в плазме: сравнение кристаллического хлористоводородного цефтиофура и

кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

В разных, но аналогично проведенных исследованиях, осуществленных в одной и той же лаборатории, крупному рогатому скоту подкожно вводили суспензии кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты /ЦФК/ и кристаллического цефтиофура гидрохлорида /НС/ /в дозе 2,2 мг/кг веса тела. В каждом эксперименте отбирали образцы плазмы в течение 120 часов после введения лекарства для определения содержания цефтиофура и его метаболитов. Результаты представлены графически на фиг.8, приведенной ниже, в виде зависимости концентрации этих веществ в плазме /в логарифмической шкале/ от времени с использованием средних данных для 16 животных /16 процессов лечения/. В качестве первого решающего критерия (имеющего наибольшее отношение к эффективности) рассматривали время, в течение которого концентрации метаболитов цефтиофура оставались выше 0,2 мкг/мл / $t_{>0,2}$ /. Менее важными критериями

параметров являлись площадь под кривой концентрации - время /ППК/ для каждого процесса лечения, а также время достижения пика концентрации и сама максимальная концентрация.

Величины ППК для двух кристаллических форм оказались сравнимыми /103,3 для кристаллического хлористоводородного цефтиофура и 121,3 для кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты/. Однако параметр  $t_{>0,2}$ , применяемый для описания влияния длительности высвобождения, был существенно выше для кристаллической формы свободной кислоты /121,6 час в отличие от 38,5 час /. Так же, как аморфное вещество, упомянутое в примере 8, кристаллическая хлористоводородная форма показывает более быстрое высвобождение по сравнению с кристаллической, свободной кислотой по критерию  $t_{max}$  (2 часа для гидрохлоридной формы в отличие от 8 часов для кристаллической кислотной формы).

Краткое описание фигур:

Фиг. 1. ПФИК-спектр аморфной свободной цефтиофуровой кислоты.

Фиг. 2. ПФИК-спектр кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Фиг. 3. ДРЛ - дифрактограмма аморфной свободной цефтиофуровой кислоты.

Фиг. 4. ДРЛ - дифрактограмма кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Фиг. 5. ДРЛ - дифрактограмма кристаллической свободной цефтиофуровой кислоты.

Фиг. 6. Сравнение растворения масляных суспензий цефтиофура.

Фиг. 7. Кривая содержания в плазме свободной цефтиофуровой кислоты: аморфной по сравнению с кристаллической.

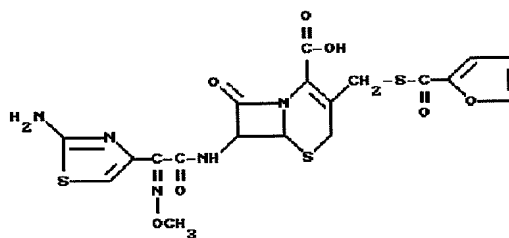
Фиг. 8. Цефтиофур в плазме: хлористоводородный цефтиофур по сравнению с кристаллической свободной кислотой.

Фиг. 9. Сравнение скорости растворения цефтиофура.

### Формула изобретения:

1. Кристаллическая 7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимин о)ацетамидо]

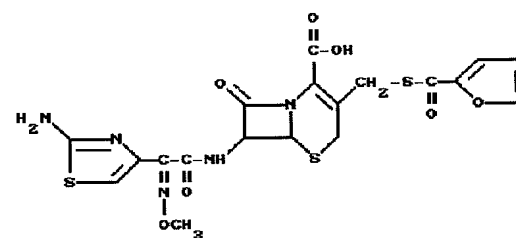
-3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил]  
-3-цефем-4-карбоновая кислота формулы I



2. Кислота по п.1, имеющая следующие характеристические дифракционные пики порошковой рентгенограммы, приведенной в конце формулы изобретения.

3. Фармацевтическая композиция антибиотического действия, содержащая в качестве активного ингредиента 7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимин о)ацетамидо]

-3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил]-3-цефем-4-карбоновую кислоту формулы I



отличающаяся тем, что 40 - 70% указанной кислоты является кристаллической формой, а остальная часть - аморфной.

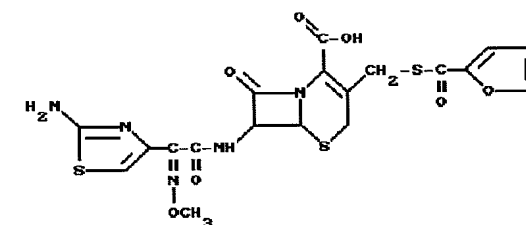
4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит фармацевтически приемлемые носители и добавки.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что 50% указанной кислоты является кристаллической.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что 70% указанной кислоты является кристаллической.

7. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальных инфекций у человека или животных, содержащая в качестве активного ингредиента

7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимин о)ацетамидо]-3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил]  
-3-цефем-4-карбоновую кислоту формулы I



и фармацевтически приемлемые носители и добавки, отличающаяся тем, что она содержит эффективное количество указанной кислоты в кристаллической форме.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что кристаллическое соединение формулы I высвобождается из нее постепенно.

9. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что она выполнена в

форме, приемлемой для подкожной и внутримышечной инъекции.

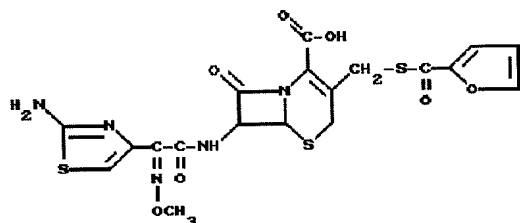
10. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что она содержит 20 - 200 мг/мл соединения формулы I.

11. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что она не является водной.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что она является масляной.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что масло выбрано из группы, включающей кукурузное, арахисовое, кунжутное, оливковое, пальмовое, сафлоровое, соевое, хлопковое, рапсовое и подсолнечное и их смеси.

14. Способ получения кристаллической 7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-метоксиимин о)ацетида]-3-[(фур-2-илкарбонил)тиометил]-3-цефем-4-карбоновой кислоты формулы I



отличающийся тем, что суспензию кристаллической хлористоводородной соли

соединения формулы I в смеси, содержащей воду и смешивающейся с водой органический растворитель, обрабатывают поливинилпиридиновым полимером, из полученной смеси удаляют поливинилпиридиновый полимер фильтрованием и полученный фильтрат объединяют с водой, температура которой 20 - 60°C, и затем полученную при этом смесь перемешивают.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что смесь перемешивают в течение 30 мин - 24 ч.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что растворитель выбирают из группы, включающей ацетон, тетрагидрофуран и этанол.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что растворителем является тетрагидрофуран.

18. Способ по п.14, отличающийся тем, что температура воды 40 - 60°C.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что температура воды около 50°C.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что соотношение воды и тетрагидрофуранового раствора соединения формулы I 10:1 - 2:1 по объему.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что соотношение воды и тетрагидрофуранового раствора соединения формулы I приблизительно 3:1.

22. Способ по п.15, отличающийся тем, что смесь перемешивают в течение 30 мин - 4ч.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что смесь перемешивают в течение 30 мин - 1 ч.

ж : дифракционный пик алюминиевого держателя образца.

жж:  $\pm 0,10^\circ$ .

# : Относительную интенсивность каждого пика определяли, соотнося его интенсивность с интенсивностью самого сильного пика при значении угла  $15,3^\circ$ , принимая его за 100.

☞ : Пики, приведенные в этой таблице, - это пики с относительной интенсивностью больше 10.

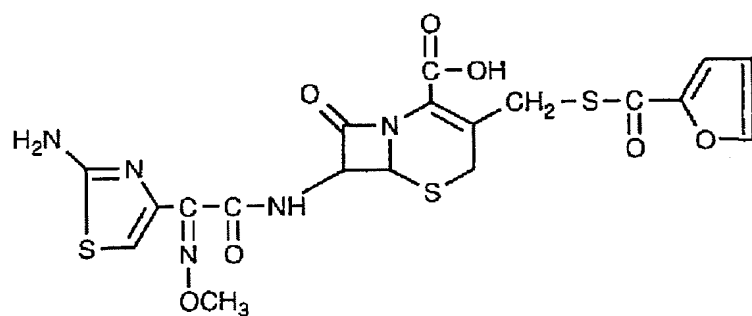
RU 2136685 C1

RU 2136685 C1

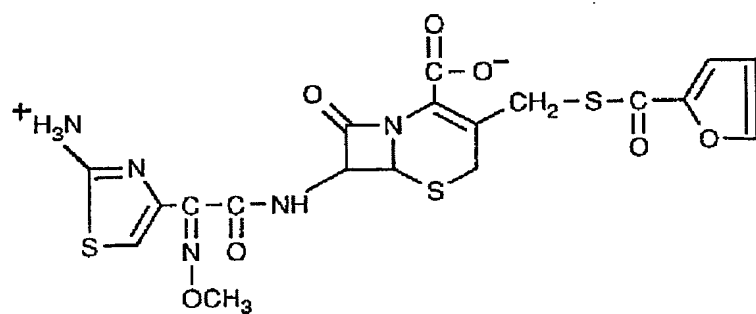
Угол два тэта <sup>**</sup> /2θ/xx/градусы/	Межплоскостное расстояние /Ангстремы/	Относительная интен- сивность, #, ∞ /условные единицы/
I	2	3
38.45 *	2.339	65
38.20	2.354	25
36.85	2.437	13
35.35	2.537	25
32.35	2.765	26
28.30	3.151	31
27.80	3.206	28
27.15	3.282	40
25.65	3.470	95
25.25	3.524	68
24.45	3.638	53
23.50	3.783	40
21.60	4.111	60
21.40	4.149	48
19.85	4.469	70
18.15	4.884	56
15.30	5.786	100
14.50	6.104	37
10.55	8.379	35
8.60	10.273	29

RU 2136685 C1

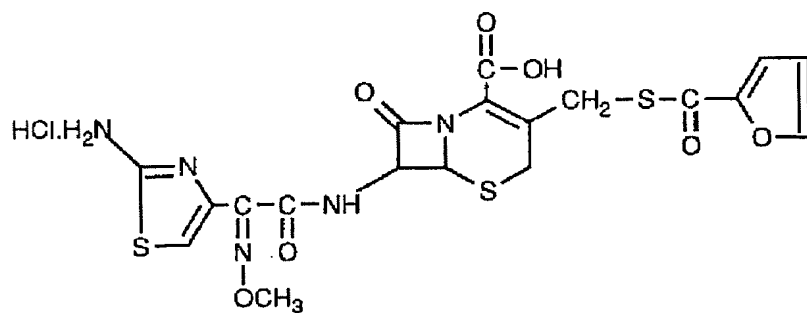
RU 2136685 C1



Формула I



Формула IA



Формула II

RU 2136685 C1

RU 2136685 C1



ТАБЛИЦА I  
ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИЕ ДИФРАКЦИОННЫЕ ПИКИ  
РЕНТГЕНОГРАММЫ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СВОБОДНОЙ  
ЦЕФТИОФУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Угол два-тэта(градусы)**	Межплоскостное расстояние (Ангстремы)	Относительная интенсивность#,∞ (условные единицы)
38.45*	2.339	65
38.20	2.354	25
36.85	2.437	13
35.35	2.537	25
32.35	2.765	26
28.30	3.151	31
27.80	3.206	28
27.15	3.282	40
25.65	3.470	95
25.25	3.524	68
24.45	3.638	53
23.50	3.783	40
21.60	4.111	60
21.40	4.149	48
19.85	4.469	70
18.15	4.884	56
15.30	5.786	100
14.50	6.104	37
10.55	8.379	35
8.60	10.273	29

\*: diffraction peak of the Aluminum sample tray

RU 2136685 C1

RU 2136685 C1

Таблица II

СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СВОБОДНОЙ ЦЕФТИОФУРОВОЙ  
КИСЛОТЫ, АМОРФНОЙ СВОБОДНОЙ ЦЕФТИОФУРОВОЙ КИСЛОТЫ И КРИСТАЛ-  
ЛИЧЕСКОГО ХЛОРИСТОВОДОРОДНОГО ЦЕФТИОФУРА

Свойства	Кристаллическая свободная кисло- та	Аморфная сво- бодная кисло- та	Кристалличес- кая хлористо- водородная соль
Термическая устойчивость /температура разложения методом DSC/	начало = 212°C пик = 222°C	начало = 144°C пик = 177°C	начало = 187°C пик = 192°C
Растворимость - pH 7	≈ 8 мг/мл	≈ 100 мг/мл	≈ 100 мг/мл
Скорость раст- ворения*	Медленно	Быстро	Быстро
Высвобождение	Пролонгировано	Быстро	Быстро
Чистота	Высокая	Низкая	Высокая
Стабильность в водных ком- позициях /на- чальная 90%/	Стабильно в те- чение 6 месяцев	Нестабильно через 6 не- дель	Нестабильно через 6 не- дель
Гигроскопич- ность	Низкая	Высокая	Умеренная

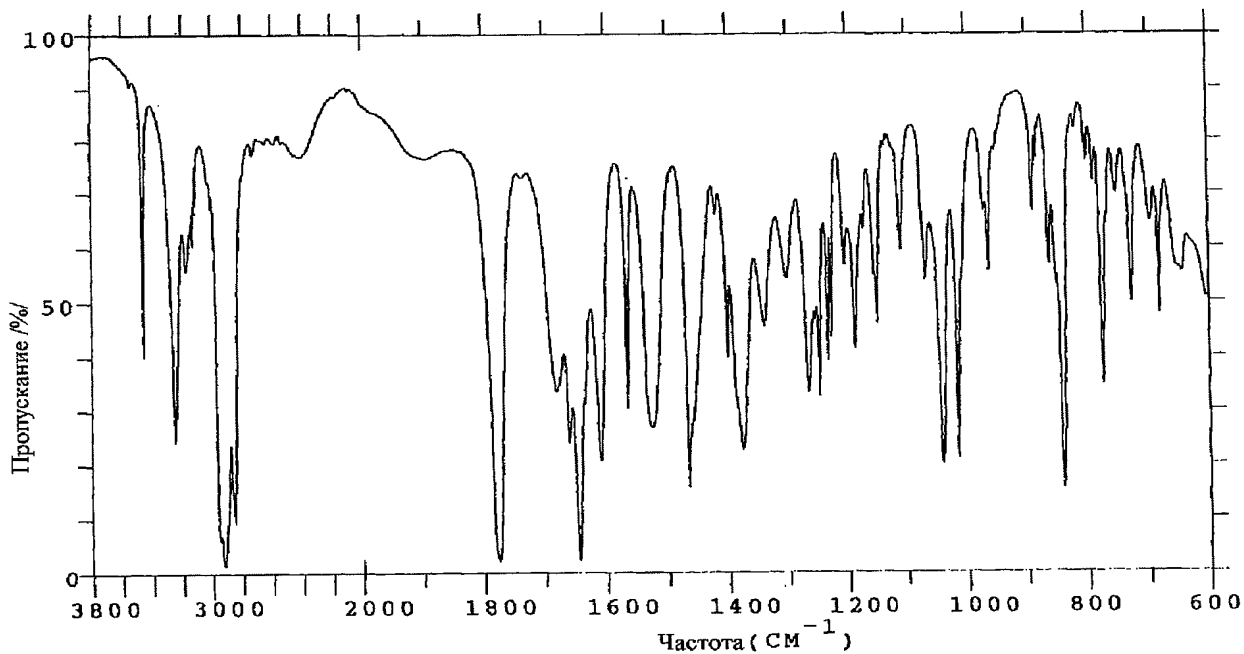
Обработка

Легче измельчается до коллоидных размеров

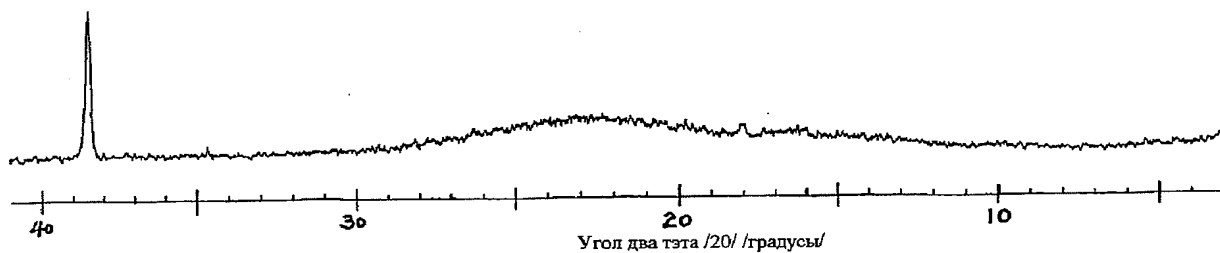
Трудно измельчается до коллоидных размеров

Легче измельчается до коллоидных размеров

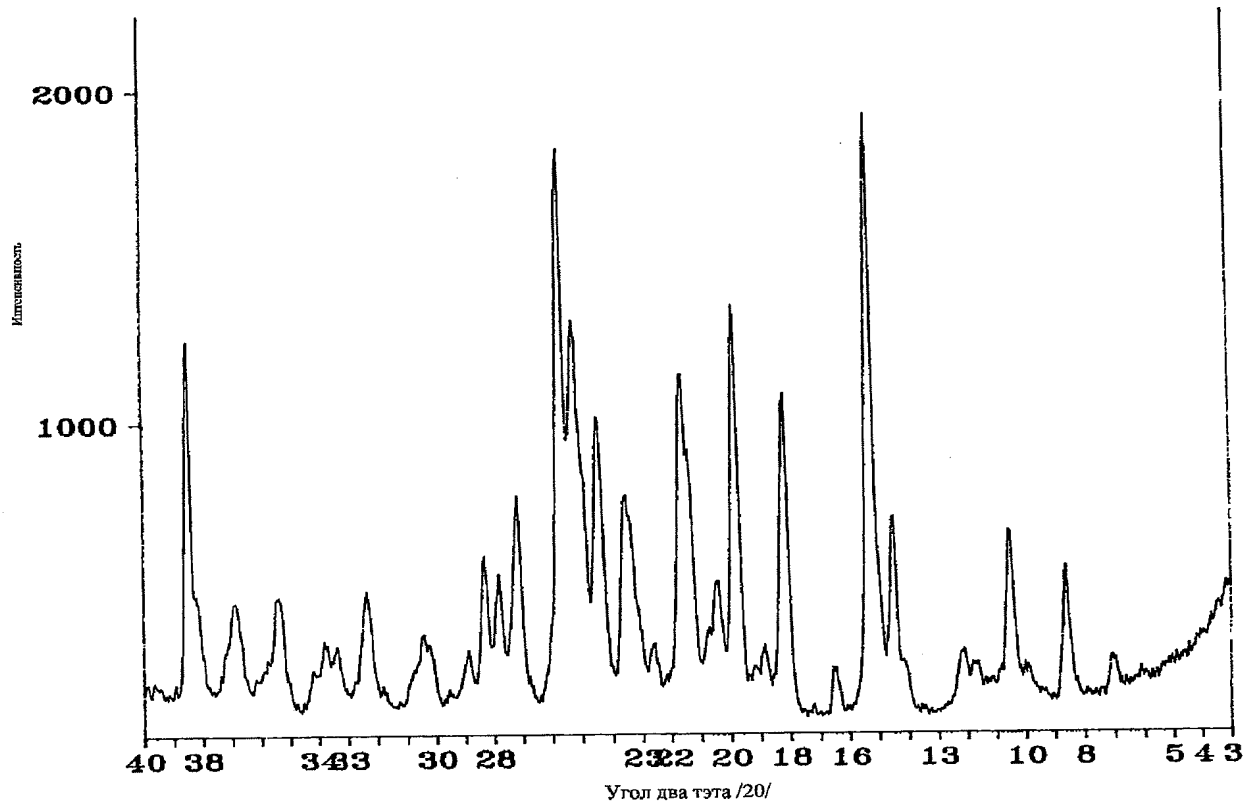
и Показана графически ниже на рис. 9.



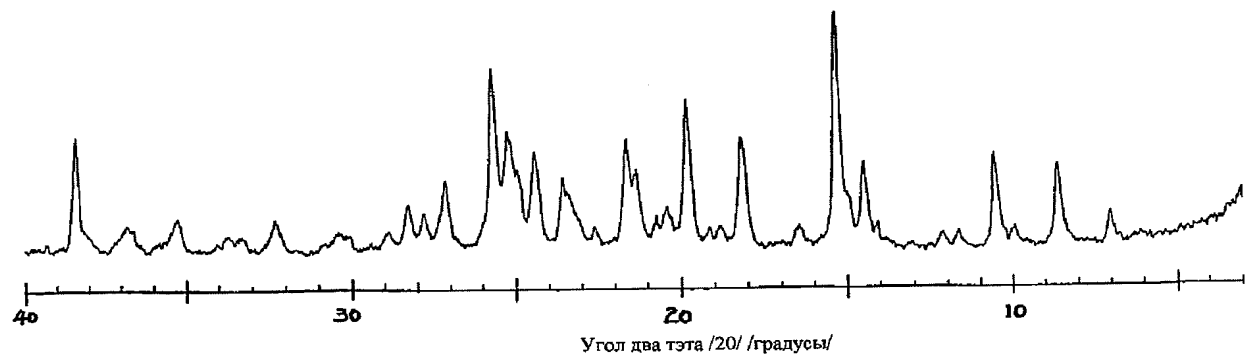
Фиг.2



Фиг.3



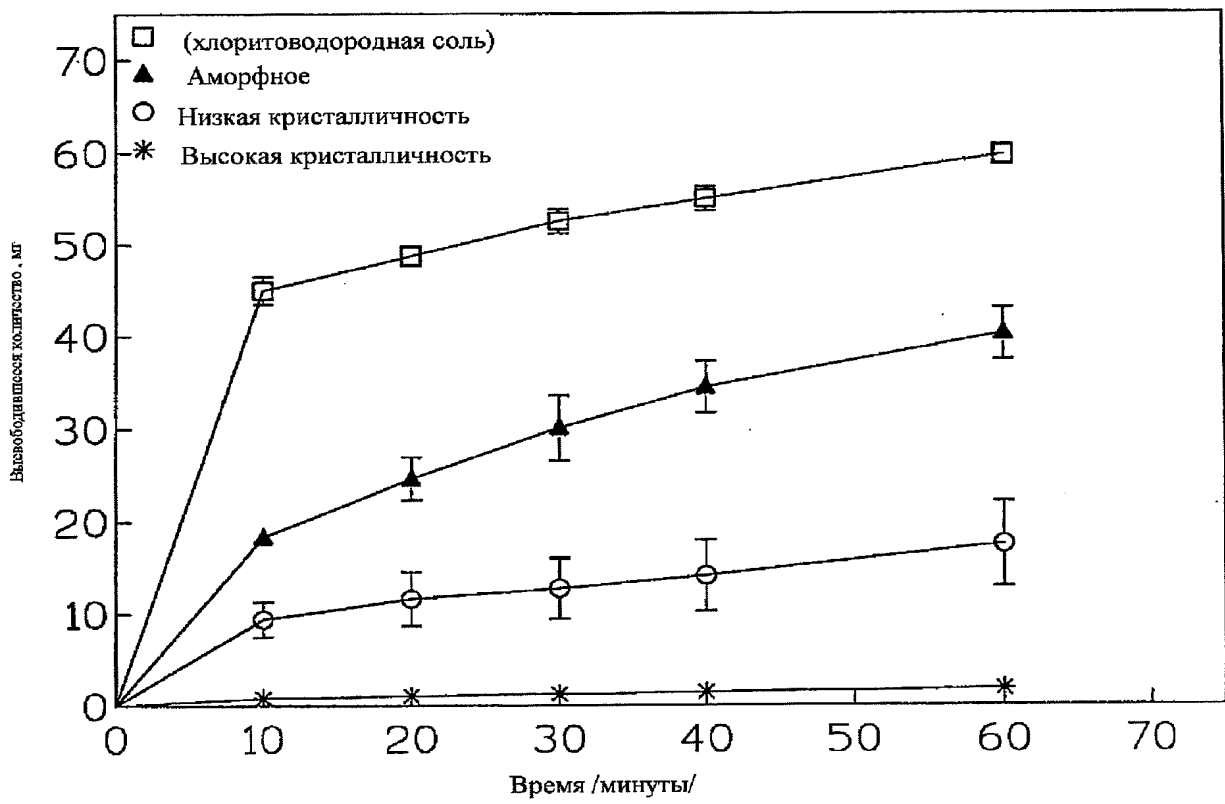
Фиг.4



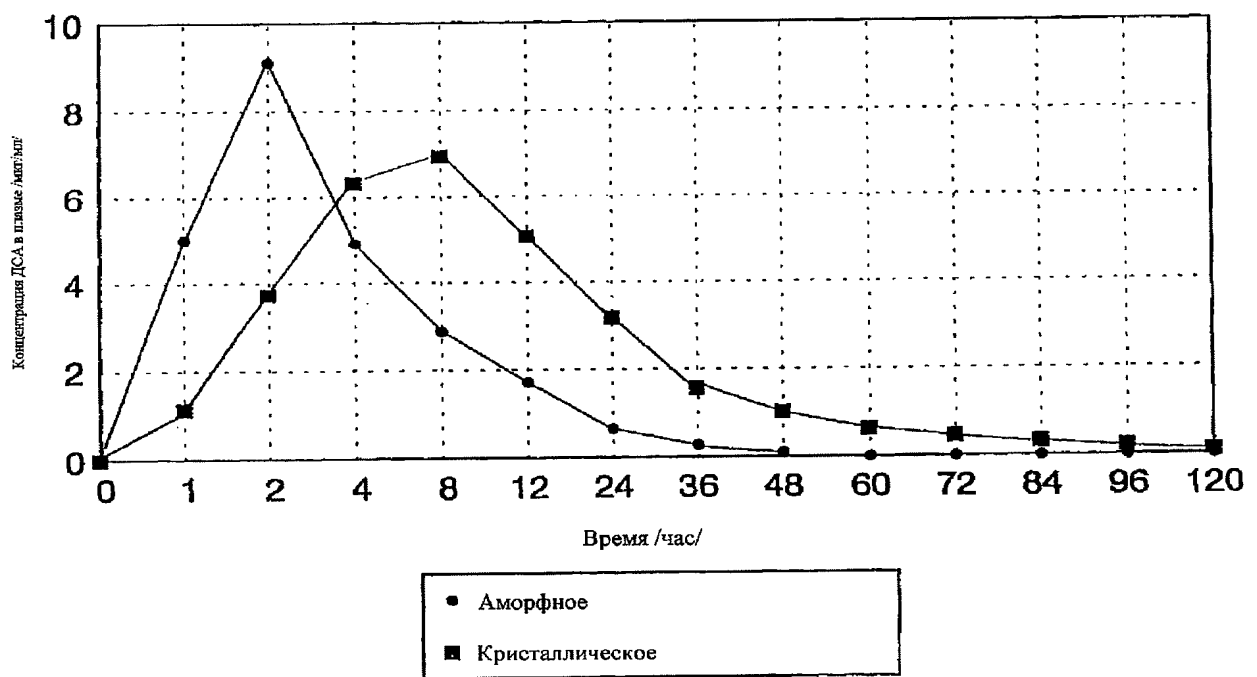
Фиг.5

RU 2136685 C1

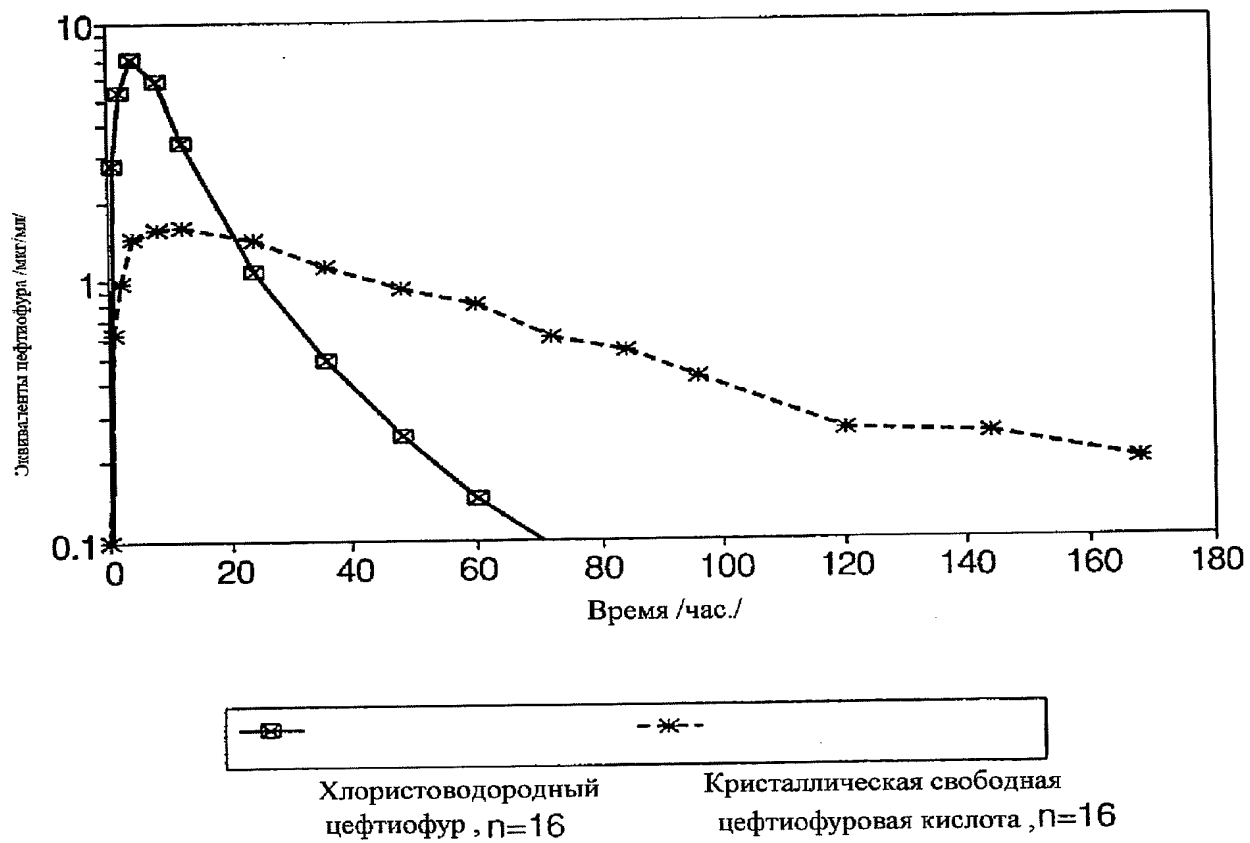
RU 2136685 C1



Фиг.6

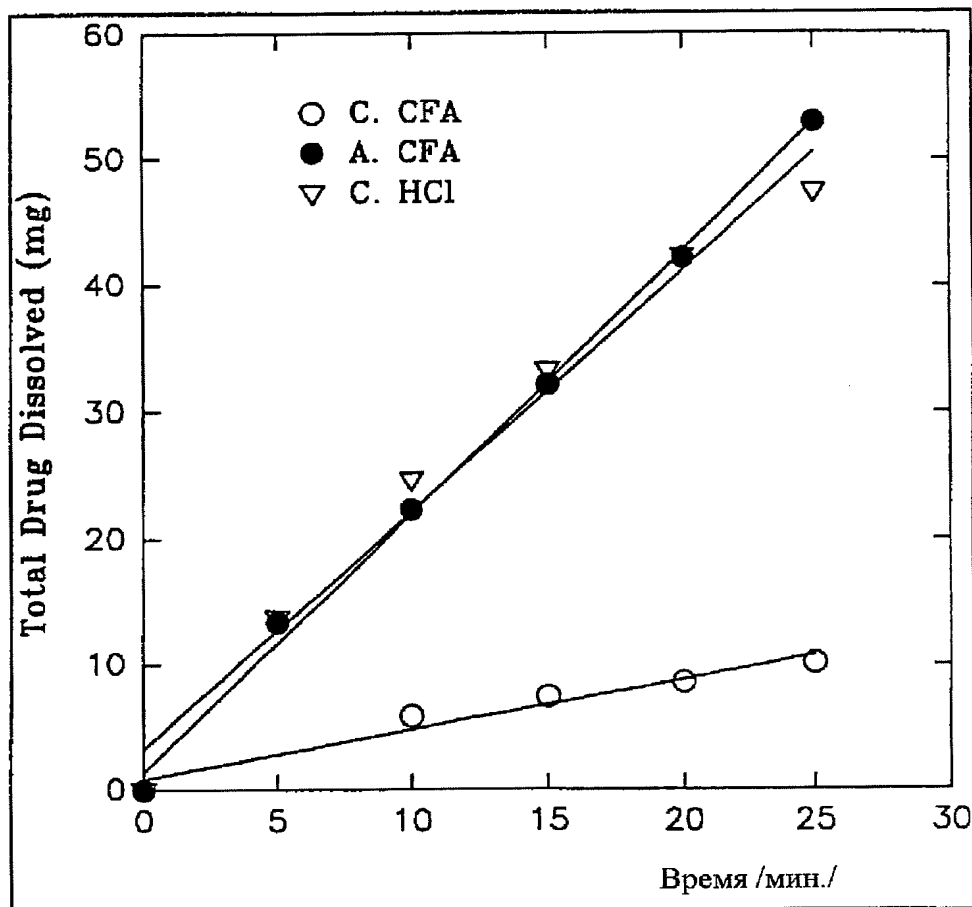


Фиг.7



Фиг.8

Общее количество растворенного лекарства /мг/



С. СFA - Кристаллическая свободная цефтиофуровая кислота  
 А. СFA - Аморфная свободная цефтиофуровая кислота  
 С. HCl - Кристаллический хлористоводородный цефтиофур

Фиг.9